

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-256214

(43)Date of publication of application : 19.09.2000

(51)Int.Cl.

A61K 45/06
A61K 9/70
A61P 29/00
A61K 31/405
A61L 15/58
// (A61K 31/405
A61K 31:165)

(21)Application number : 11-059631

(71)Applicant : NICHIBAN CO LTD

(22)Date of filing : 08.03.1999

(72)Inventor : KOKUBO TAKEMASA
NAKAO KENICHI

(54) ANTIPHLOGISTIC-SEDATIVE PLASTER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an antiphlogistic-sedative plaster which has an excellent adhesive property to the movable portion of a human body and can sufficiently exhibit both the medicinal effects of an antiphlogistic-sedative medicine and a thermosensitive irritant, by forming an adhesive layer containing the antiphlogistic-sedative medicine and the thermosensitive irritant on a support comprising an elastic polyethylene non-woven fabric.

SOLUTION: This antiphlogistic-sedative plaster is obtained by forming an adhesive layer containing an antiphlogistic-sedative medicine such as a non-steroidal antiinflammatory agent selected from ketoprofen, indomethacin, flurbiprofen and felbinac and a thermosensitive irritant such as red pepper extract, capsaicine or nonylic acid vannilylamide on a support comprising an elastic polyethylene non-woven fabric preferably having a base weight of 70-150 g/m² and a breaking stress of 4.0-20 N/15 mm. The adhesive layer preferably contains the antiphlogistic-sedative medicine in an amount of 0.5-7 wt.% and the thermosensitive irritant in an amount of 0.001-0.3 wt.%.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

08.03.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-256214

(P2000-256214A)

(43)公開日 平成12年9月19日(2000.9.19)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト* (参考)	
A 6 1 K 45/06	3 2 2	A 6 1 K 45/06	4 C 0 7 6	
9/70		9/70	3 2 2	4 C 0 8 1
A 6 1 P 29/00		31/00	6 2 9	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/405		31/405		4 C 0 8 6
A 6 1 L 15/58		A 6 1 L 15/06		
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 7 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平11-59631

(22)出願日 平成11年3月8日(1999.3.8)

(71)出願人 000004020

ニチバン株式会社

東京都文京区関口二丁目3番3号

(72)発明者 小久保 武政

東京都文京区関口二丁目3番3号 ニチバン株式会社内

(72)発明者 中尾 賢一

東京都文京区関口二丁目3番3号 ニチバン株式会社内

(74)代理人 100093528

弁理士 西川 繁明

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 消炎鎮痛貼付剤

(57)【要約】

【課題】 人体の可動部に対する付着性に優れ、消炎鎮痛剤並びに温感刺激剤が共に薬効を充分に発揮することができ、さらには、経皮吸収促進剤による支持体強度の低下が抑制された消炎鎮痛貼付剤を提供すること。

【解決手段】 支持体上に消炎鎮痛剤を含有する粘着剤層が形成された消炎鎮痛貼付剤において、支持体が伸縮性ポリエチレン不織布であり、かつ、粘着剤層が消炎鎮痛剤と温感刺激剤とを含有することを特徴とする消炎鎮痛貼付剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 支持体上に消炎鎮痛剤を含有する粘着剤層が形成された消炎鎮痛貼付剤において、支持体が伸縮性ポリエチレン不織布であり、かつ、粘着剤層が消炎鎮痛剤と温感刺激剤とを含有することを特徴とする消炎鎮痛貼付剤。

【請求項 2】 消炎鎮痛剤が、ケトプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、及びフェルピナックからなる群より選ばれる少なくとも 1 種の非ステロイド性抗炎症剤である請求項 1 記載の消炎鎮痛貼付剤。

【請求項 3】 温感刺激剤が、トウガラシエキスを、カプサイシン、及びノニル酸ワニルアミドからなる群より選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1 または 2 に記載の消炎鎮痛貼付剤。

【請求項 4】 粘着剤層が、経皮吸収促進剤を更に含有する請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の消炎鎮痛貼付剤。

【請求項 5】 粘着剤層が、消炎鎮痛剤 0.5～7 重量%並びに温感刺激剤 0.001～0.3 重量%を含有する請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の消炎鎮痛貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、経皮吸収型の消炎鎮痛貼付剤に関し、さらに詳しくは、人体の可動部に対する付着性に優れ、消炎鎮痛剤及び温感刺激剤の薬効を十分に発揮することができ、さらには、経皮吸収促進剤による支持体強度の低下が抑制された消炎鎮痛貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ケトプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、フェルピナック等の非ステロイド性抗炎症剤は、消炎鎮痛作用に優れているため、これらの非ステロイド性抗炎症剤を消炎鎮痛剤として用いた経皮吸収型の各種消炎鎮痛製剤が開発されている。経皮吸収型の消炎鎮痛製剤の中でも、パップ剤は、消炎鎮痛作用が良好であるものの、ハイドロゲル製剤であるため、皮膚に対する接着性が不十分であり、長時間にわたって皮膚に貼付して適用することが困難である。しかも、パップ剤は、消炎鎮痛剤を含有させる基剤として含水基剤を用いているため、冷却効果が発現し、その結果、慢性の炎症性疾患に対して逆効果を招きやすいという欠点があった。

【0003】そこで、パップ剤において、冷却効果を低減するために、例えば、消炎鎮痛剤のケトプロフェンと温感刺激剤のノニル酸ワニルアミドとを組み合わせ使用すること（特公平 2-28572 号公報）、消炎鎮痛剤のインドメタシンと温感刺激剤とを組み合わせ使用すること（特開平 4-77425 号公報）などが提案されている。これらのパップ剤では、基剤中に温感刺激

剤を含有させることにより、保温効果の発現を期待している。しかしながら、パップ剤は、含水基剤を用いているため、温感刺激剤を含有させても、水の気化熱による冷却効果を低減させることは極めて困難である。

【0004】水による冷却効果を取り除くために、基剤として実質的に水分を含有しないゴム系粘着剤やアクリル系粘着剤などの各種粘着剤を用いた経皮吸収型の消炎鎮痛貼付剤が開発されている。この消炎鎮痛貼付剤は、フィルム、シート、発泡体、織布、不織布、紙、またはこれらの積層体などからなる支持体上に、消炎鎮痛剤を含有する粘着剤層を形成した経皮吸収型製剤である。粘着剤を基剤とする消炎鎮痛貼付剤は、含水基剤を用いたパップ剤に比べて、水の気化熱による冷却効果がなく、皮膚に対する接着性も良好であるという利点を有している。また、消炎鎮痛貼付剤は、温感刺激剤を含有させることにより、保温効果を付与することが期待される。さらに、消炎鎮痛貼付剤は、経皮吸収促進剤を含有させることにより、薬効成分の皮膚透過性を高めることが期待される。

【0005】従来、このような消炎鎮痛貼付剤として、例えば、基剤成分として A-B-A 型の未加硫弾性ブロック共重合体を用い、薬効成分として温感刺激剤並びに消炎鎮痛剤を用いた貼付薬（特開昭 54-138124 号公報）、支持体の片面に、非ステロイド性抗炎症剤並びに温感刺激剤を含有させた粘着剤層を設けた貼付剤（特開平 6-172164 号公報）、支持体の片面に、消炎鎮痛剤のインドメタシン並びに経皮吸収促進剤のミリスチン酸イソプロピルを含有する粘着剤層を設けた経皮吸収製剤（特開平 7-196505 号公報）、発泡体と織布または不織布とを積層した支持体の片面に、消炎鎮痛剤のインドメタシン、温感刺激剤のトウガラシエキスを含有するゴム系粘着剤層を設けた貼付剤（特開平 10-45569 号公報）などが提案されている。

【0006】このような消炎鎮痛貼付剤は、人体の肘、膝、腰などの可動部に適用されることが多いため、プラスチックフィルムなどの伸縮性に乏しい支持体を用いると、日常的な行動により容易に剥れてしまう。また、伸縮性の乏しい支持体を持つ消炎鎮痛貼付剤は、貼付した皮膚面に対して過度の応力が持続的に加わるため、皮膚刺激の原因になりやすい。これに対して、伸縮性の不織布を支持体として使用すると、人体の可動部に対する付着性に優れ、通気性や透湿性も良好である。そのため、消炎鎮痛貼付剤を含む各種貼付剤において、伸縮性の不織布を支持体として用いることが提案されており、例えば、ポリウレタン種織布の片面に非刺激性の感圧接着剤を付与してなる医用感圧接着性シート（特公平 1-48019 号公報）、スチレン-エチレン-プロピレン-スチレンブロック共重合体（SEPS）などのスチレン系エラストマーとポリプロピレンとを含有する組成物からなる不織布に、粘着剤を塗布した救急絆創膏用粘着フィ

ルム（特開平 7-24049 号公報）などが提案されている。

【0007】しかしながら、本発明者らの検討結果によれば、伸縮性の不織布からなる支持体上に、消炎鎮痛剤と温感刺激剤とを含有する粘着剤層を形成して消炎鎮痛貼付剤を作製したところ、不織布の種類によって、薬効が大幅に変動することが判明した。より具体的に、伸縮性の不織布として代表的なポリウレタン不織布を支持体として用いた消炎鎮痛貼付剤は、温感刺激剤の作用効果が著しく減退し、事実上、温感効果が得られず、しかも

人体の可動部に対する付着性も必ずしも充分ではない。SEPS 不織布を支持体とする消炎鎮痛貼付剤は、経皮吸収促進剤による支持体の強度低下が著しく、かつ、消炎鎮痛剤の皮膚透過性も極めて低い。

【0008】このように、消炎鎮痛剤と温感刺激剤とを含有する消炎鎮痛貼付剤は、支持体の種類によって、付着性、薬効、機械的強度などが大幅に変動し、付着性を改善するために伸縮性の不織布を支持体として用いると、充分な薬効を得ることができず、さらには、強度が著しく低下する場合もある。従来、このような現象に対して注意が払われておらず、その原因の究明や対策も提案されていなかった。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、人体の可動部に対する付着性に優れ、消炎鎮痛剤並びに温感刺激剤が共に薬効を充分に発揮することができ、さらには、経皮吸収促進剤による支持体強度の低下が抑制された消炎鎮痛貼付剤を提供することにある。本発明者らは、前記従来技術の問題点を克服するために鋭意研究した結果、支持体上に消炎鎮痛剤を含有する粘着剤層が形成された消炎鎮痛貼付剤において、伸縮性のポリエチレン不織布を支持体として使用し、該支持体上に消炎鎮痛剤と温感刺激剤とを含有する粘着剤層を形成したところ、人体の可動部に対する付着性に優れ、消炎鎮痛剤並びに温感刺激剤が共に充分な薬効を発現し、しかも破断強度などの強度特性も低下することがない消炎鎮痛貼付剤の得られることを見いだした。本発明は、これらの知見に基づいて完成するに至ったものである。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、支持体上に消炎鎮痛剤を含有する粘着剤層が形成された消炎鎮痛貼付剤において、支持体が伸縮性ポリエチレン不織布であり、かつ、粘着剤層が消炎鎮痛剤と温感刺激剤とを含有することを特徴とする消炎鎮痛貼付剤が提供される。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明では、消炎鎮痛貼付剤の支持体として、伸縮性を有するポリエチレン不織布を使用する。従来より、消炎鎮痛貼付剤の支持体としては、フィルム、シート、発泡体、織布、不織布、紙、またはこ

れらの積層体などを使用することが提案されている。しかし、薬効成分と支持体の材質との間の前述の如き相互作用については、充分な検討がなされていない。例えば、前記の特開昭 54-138124 号公報には、支持体として不織布を用いた貼付薬の実施例が開示されているものの、不織布の材質や特性については記載されておらず、もちろん、薬効成分と不織布との間の相互作用の問題についての言及もない。特開平 6-172164 号公報の実施例には、ポリエチレンテレフタレートフィルムとエチレン・酢酸ビニル共重合体フィルムとの積層体を支持体とする貼付剤が開示されているだけである。特開平 7-196505 号公報及び特開平 10-45569 号公報の各実施例には、ポリエチレン発泡体とレーヨン・ポリオレフィン不織布との積層体を支持体とする貼付剤が示されているだけである。従来、消炎鎮痛貼付剤の支持体として、伸縮性ポリエチレン不織を用いた例はない。

【0012】しかしながら、プラスチックフィルムや該フィルムを含む積層体などは、伸縮性に乏しく、これを支持体とする貼付剤は、人体の肘、膝、腰等の可動部に適用すると、日常的な行動により剥がれが生じたり、過度の応力が持続的に加わることによって皮膚刺激の原因になりやすい。一方、伸縮性を有する支持体を用いた場合には、付着性の点では改善が認められるものの、その支持体を構成する成分と粘着剤層中の消炎鎮痛剤及び／または温感刺激剤との相互作用により、これらの薬効成分が著しく低下してしまうことが多い。また、消炎鎮痛剤の経皮吸収性を高めるために、粘着剤層中に経皮吸収促進剤を含有させると、経皮吸収促進剤が支持体へ移行して、支持体の強度を低下させることがある。

【0013】より具体的に、貼付剤の分野で伸縮性に優れた支持体として注目されているポリウレタン不織布は、温感刺激剤を吸収するため、温感刺激剤の添加による温感効果を阻害してしまう。しかも、ポリウレタン不織布は、消炎鎮痛剤と温感刺激剤とを含有する粘着剤層の支持体として使用すると、人体の可動部に対する充分な付着性を得ることができない。SEPS（S-I-S ブロック共重合体の水添物）からなる不織布は、温感吸収剤による温感効果に対して悪影響を及ぼすことがないものの、経皮吸収促進剤を吸収して強度が著しく低下し、ひいては、貼付剤に充分な強度を付与することができない。さらに、SEPS 不織布を支持体とする消炎鎮痛貼付剤は、消炎鎮痛剤の皮膚透過性が著しく損なわれる。

【0014】これに対して、消炎鎮痛剤及び温感刺激剤を含有する消炎鎮痛貼付剤の支持体として伸縮性ポリエチレン不織布を使用すると、両薬剤成分の薬効を阻害することがなく、経皮吸収促進剤を吸収して強度が低下することもない。伸縮性ポリエチレン不織布を支持体として使用した消炎鎮痛貼付剤は、人体の可動部に対する付

着性に優れており、フィルムなどの伸縮性に乏しい支持体を用いた消炎鎮痛貼付剤が容易に剥れたり、皮膚を刺激して炎症を起こしたりするのは極めて対照的である。伸縮性ポリエチレン不織布は、通気性や透湿性も良好であり、皮膚に対するカブレなどの不都合を生じ難い。ポリエチレン不織布としては、皮膚面の動きに追従できるだけの伸縮性を有するものが使用される。このような伸縮性ポリエチレン不織布としては、市販品を使用してもよい。

【0015】伸縮性ポリエチレン不織布としては、目付が70～150g/m²の範囲内にあるものが好適に用いられる。支持体として使用する伸縮性ポリエチレン不織布の目付が少なすぎると、得られる消炎鎮痛貼付剤は、皮膚に貼付した後の付着性には優れるものの、貼付剤の腰が弱いため、使用性に劣り、患部に上手に貼付することが困難である。一方、支持体として使用する伸縮性ポリエチレン不織布の目付が多すぎると、得られる消炎鎮痛貼付剤は、使用性には優れるものの、皮膚に対する追従性が乏しいため、剥れやすく、長時間の貼付に耐えられない。伸縮性ポリエチレン不織布の破断応力は、4.0N/15mm以上であることが好ましい。支持体として使用する伸縮性ポリエチレン不織布の破断応力が小さすぎると、得られる消炎鎮痛貼付剤の破断応力も小さくなりすぎて、皮膚に貼付した後の剥離時に、該貼付剤が破断しやすく、上手に剥すことが困難になる。破断応力の上限值は、20N/15mm程度である。

【0016】本発明で使用する消炎鎮痛剤としては、ケトプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、フェルピナックなどの非ステロイド性抗炎症剤を挙げることができる。これらの消炎鎮痛剤は、それぞれ単独で、あるいは2種以上を組み合わせ使用することができる。消炎鎮痛剤は、粘着剤層中に0.5～7重量%程度の割合（濃度）で含有させることが好ましい。消炎鎮痛剤の含有割合が低すぎると、十分な消炎鎮痛効果を発揮できるだけの局所薬物濃度が得られない。消炎鎮痛剤の含有割合が高すぎると、経済的ではないだけでなく、その結晶が析出して粘着剤層の粘着力の低下を招くおそれがある。

【0017】本発明で使用する温感刺激剤としては、例えば、ノニル酸バニリルアミド、カプサイシン、トウガラシエキスを挙げることができる。これらの温感刺激剤は、それぞれ単独で、あるいは2種以上を組み合わせ使用することができる。温感刺激剤は、粘着剤層中に0.001～0.3重量%程度の割合（濃度）で含有させることが好ましい。温感刺激剤の含有割合が低すぎると、十分な温感効果を得ることができず、逆に、高すぎると、皮膚の発赤が著しく、強い痛みを感じるようになり、長時間の貼付が難しくなる。

【0018】本発明では、消炎鎮痛剤などの薬効成分の経皮吸収性（皮膚透過性）を促進するために、経皮吸収

促進剤を使用することができる。経皮吸収促進剤としては、粘着剤層からの薬効成分の放出性と皮膚透過性を高め、粘着剤成分との相溶性が良好で、皮膚刺激性の低いものが好ましく、支持体成分との親和性に乏しいものがより好ましい。このような経皮吸収促進剤としては、特に限定されるものではないが、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル等の脂肪酸エステル類などを挙げることができる。これらの経皮吸収促進剤は、それぞれ単独で、あるいは2種以上を組み合わせ使用することができる。経皮吸収促進剤は、粘着剤層中に5～30重量%程度の割合で含有させることが好ましい。また、粘着剤層中には、所望により、軟化剤や充填剤などの各種添加剤を含有させることができる。

【0019】本発明においては、貼付剤の基剤として、各種粘着剤を使用する。粘着剤としては、例えば、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコーン系粘着剤などが挙げられる。これらの中でもゴム系粘着剤が好ましい。ゴム系粘着剤としては、例えば、天然ゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、ポリブテン、ポリイソブレンなどのゴム状弾性体を粘着剤基剤とし、これに、例えば、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂などの粘着付与剤を添加し、さらに必要に応じて、液状ポリブテン、液状ポリイソブチレン、鉱油などの軟化剤；酸化チタン、酸化亜鉛などの充填剤；ブチルヒドロキシトルエンなどの酸化防止剤；などを添加したものを挙げることができる。粘着付与剤は、ゴム状弾性体100重量部に対して、60～400重量部程度の割合で使用。軟化剤は、ゴム状弾性体100重量部に対して、1～90重量部程度の割合で使用。

【0020】ゴム系粘着剤を用いた貼付剤の製造には、ホットメルト法やカレンダー法が用いられる。ホットメルト法では、薬効成分以外の粘着剤成分を、窒素置換下、温度100～150℃で加熱攪拌して溶解した後、温度を100～120℃に下げてから薬効成分を添加して均一に混合する。次いで、薬効成分を含有する粘着剤組成物をホットメルトコーターにより剥離シート上に展延し、その上に伸縮性ポリエチレン不織布からなる支持体を積層することにより、貼付剤を製造する。カレンダー法の場合は、例えば、ゴム状弾性体を100～150℃の温度で10～30分間程度素練りした後、温度を100～120℃程度に下げてから石油系粘着付与剤を加えて、5～15分間程度混練りを行う。次に、温度を70～90℃程度まで下げてから、軟化剤を加えて5～15分間程度混練りを行い、最後に、薬効成分を加えて5～15分間程度混練りを行い、粘着剤組成物を調製する。この粘着剤組成物を、シリコーン処理したポリエステルフィルムなどの剥離シート上に0.02～0.3mm、典型的には0.1mm程度の厚みに展延して、その

上に伸縮性不織布からなる支持体を積層して貼付剤を製造する。なお、温度条件や混練時間などは、ゴム状弾性体の種類や粘着剤組成物の配合処方などにより、適宜変更することができる。また、通常は、粘着剤組成物を剥離シート状に塗工するが、所望により、支持体上に塗工してから、剥離シートを被覆材として積層してもよい。

【0021】アクリル系粘着剤は、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと官能基を有する(メタ)アクリル酸及び/またはビニルアルコールの有機酸エステルとの共重合体が好ましい。アクリル系粘着剤は、一般的な合成方法に従って、モノマー成分をラジカル開始剤を用いた溶液重合、懸濁重合、乳化重合などにより(共)重合することにより容易に製造することができる。シリコン粘着剤としては、2官能または3官能のポリシロキサンなどを主成分とするものが好ましい。

【0022】粘着剤層の表面を被覆する被覆材は、適宜選択されるが、その表面に剥離性能を有する剥離層を形成したもの、例えば、シリコン樹脂処理やフッ素樹脂処理をした金属箔、アルミニウム箔、プラスチックフィルム等が挙げられる。このような被覆材は、材質によっては、前述の剥離シートとして塗工工程で使用することができる。

【0023】

【実施例】以下に実施例及び比較例を挙げて、本発明についてより具体的に説明する。

【実施例1】ゴム状弾性体としてスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体(シェル化学社製カリフレックスTR-1107)1,200gを130℃で20分間素練りした後、温度を120℃に下げた後、粘着付与剤として脂環族飽和炭化水素樹脂(荒川化学社製アルコンP-100)1,440gを加えて10分間素練りを行い、次いで、温度を80℃にまで下げた後、軟化剤として液状ポリブテン(日石HV-300)838gを加えて、ニーダーで10分間混練して均一な基剤を得た。得られた基剤に、経皮吸収促進剤としてアジピン酸ジジイソプロピル400g、消炎鎮痛剤としてインドメタシン120g、及び温感刺激剤としてノニル酸ワニルアミド2gを添加し、再び混練して、均一な粘着剤組成物とした。この粘着剤組成物を、カレンダー塗工機を用いて、シリコン処理したポリエステルフィルム上に厚みが100 μ mとなるように塗工した。得られた粘着剤層の表面に、支持体としてポリエチレン不織布(出光石油化学社製AF-SB100:目付け100g/m²)を貼り合わせて消炎鎮痛貼付剤を得た。この貼付剤の縦方向の破断応力は、10.71N/15mmであった。

【0024】【比較例1】支持体としてポリウレタン不織布(カネボウ合繊社製エスパンシオーネUHO-100:目付け100g/m²)を用いたこと以外は、実施例1と同様にして消炎鎮痛貼付剤を製造した。この貼付

剤の縦方向の破断応力は、8.90N/15mmであった。

【0025】【比較例2】支持体としてスチレン-エチレン-プロピレン-スチレン(SEPS)不織布(クラレ社製セプトンSIC-1100:目付け100g/m²)を用いたこと以外は、実施例1と同様にして消炎鎮痛貼付剤を製造した。この貼付剤の縦方向の破断応力は、2.52N/15mmであった。

【0026】【比較例3】支持体としてポリプロピレンフィルム(東レ社製トレファン3701T)を用いたこと以外は、実施例1と同様にして消炎鎮痛貼付剤を製造した。

【0027】【比較例4】支持体としてポリエチレンフィルム(菱包包装システム社製YRN60)を用いたこと以外は、実施例1と同様にして消炎鎮痛貼付剤を製造した。

【0028】<諸特性の測定>上記の実施例及び比較例で製造した消炎鎮痛貼付剤について、以下の測定法により付着性、温感刺激性、消炎鎮痛剤の皮膚透過性、貼付剤の破断強度低下率を測定した。結果を表1に示す。

(1) 付着性

貼付剤を7cm×10cmに打ち抜き、人の腰に貼付して6時間後に、貼付状態について観察し、以下の基準で評価した。

- A: 全面にわたって良好な付着状態、
- B: 一部剥がれたが問題ない程度、
- C: かなりの部分で剥がれが認められた、
- D: 全面が剥がれて脱落した。

【0029】(2) 温感刺激性

貼付剤を20mm ϕ の円形に打ち抜き、人の上腕部に30分間及び2時間貼付した後の温感刺激の程度を以下の評点で評価した。

- 評点0: 全く温感を感じない、
- 評点1: 温感を感じるが物足りない、
- 評点2: 適度の温感を感じて良好。

【0030】(3) 消炎鎮痛剤の皮膚透過性

各種支持体を用いた貼付剤からの薬剤の皮膚透過性は、消炎鎮痛剤としてインドメタシンを用いて、次のようにして試験した。ペントバルビタール麻酔下、ヘアレスラットの腹部を電気シェーバーを用いて除毛後、皮膚を摘出し、直径20mm ϕ の横形拡散セルに装着した。2重構造のセルに32℃の温水を循環させ、セル内部を一定の温度条件に保ち、皮膚の角質層側には、20mm ϕ に打ち抜いた試験貼付剤を貼付した。また、レシーバー溶液には、pH7.4のリン酸緩衝液を用いた。経時的にサンプリングし、メタノールを加えて、攪拌後、遠心分離し、除蛋白した溶液を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて定量した。なお、サンプリングした後のレシーバー溶液には、同量のpH7.4のリン酸緩衝液を添加した。各貼付剤からの皮膚透過速度は、「時間

「累積透過量」のプロットが直線になったところの傾きから求めた。単位は、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ である。

【0031】(4) 貼付剤の破断強度低下率

経皮吸収促進剤の支持体に対する影響の程度を確認するために、経皮吸収促進剤を含む貼付剤と含まない貼付剤の引張り弾性応力の測定を行った。引張り応力は、温度23℃、相対湿度65%の条件で、15mm幅×100mm長さの試料を(標線間距離50mm)、引張り試験*

*機で300mm/分の速度で引っ張った時の破断応力として求めた。そして、経皮吸収促進剤を配合しない貼付剤の破断応力値と、経皮吸収促進剤を配合した貼付剤の破断応力値の差を算出し、その差の値を、経皮吸収促進剤を配合しない貼付剤の破断応力値で除した値を、強度の低下率(%)とした。

【0032】

【表1】

表1

	実施例1	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
粘着剤 (g)	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200
粘着付与剤	1,440	1,440	1,440	1,440	1,440
軟化剤	838	838	838	838	838
薬剤 (g)					
消炎鎮痛剤 (*1)	120	120	120	120	120
温感刺激剤 (*2)	2	2	2	2	2
経皮吸収促進剤 (*3)	400	400	400	400	400
支持体	ポリエチレン 不織布	ポリウレタン 不織布	SEPS 不織布	ポリプロピレン フィルム	ポリエチレン フィルム
付着性	A	B	A	D	C
温感刺激性	30分後	0	2	2	2
	2時間後	0	2	2	2
消炎鎮痛剤の皮膚透過性 ($\mu/\text{cm}^2/\text{hr}$)	0.53	0.46	0.07	0.49	0.47
貼付剤の破断強度低下率 (%)	2.2	2.1	64.3	2.6	1.1

(脚注) (*1)消炎鎮痛剤 : インドメタシン
(*2)温感刺激剤 : ノニル酸ワニリルアミド
(*3)経皮吸収促進剤 : アジピン酸ジイソプロピル

【0033】表1の結果から明らかなように、本発明の消炎鎮痛貼付剤(実施例1)は、付着性、温感刺激性、消炎鎮痛剤の皮膚透過性、貼付剤の強度のいずれもが優れていることが分かる。これに対して、支持体としてポリウレタン不織布を用いた場合(比較例1)には、温感刺激性が阻害され、付着性も充分ではない。支持体としてSEPS不織布を用いた場合(比較例2)には、経皮吸収剤による支持体の強度低下が著しく、消炎鎮痛剤の

皮膚透過性も損なわれている。支持体としてプラスチックフィルムを使用した場合(比較例3~4)には、付着性が全く不充分である。

【0034】

【発明の効果】本発明によれば、人体の可動部に対する付着性に優れ、消炎鎮痛剤並びに温感刺激剤が共に薬効を十分に発揮することができ、さらには、経皮吸収促進剤による支持体強度の低下が抑制された消炎鎮痛貼付剤

が提供される。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テ-マ-コ-ト*(参考)

//(A 6 1 K 31/405
31:165)

Fターム(参考) 4C076 AA78 BB31 CC05 CC18 DD47N
EE03A EE03L EE04H EE24A
FF02 FF17
4C081 AA03 AA12 BB04 BB07 BC02
BC03 CA021 CA022 CA082
CA122 CA152 CA272 CB052
CC02 CE02 CE10 CF142
CF22 DA05 DC03 DC05 DC06
EA03 EA06
4C084 AA20 AA24 AA27 MA02 MA32
MA63 NA05 NA08 NA11 ZA082
ZA392 ZA891 ZB112 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC15 MA02 MA03
MA04 MA05 MA32 MA63 NA05
NA08 NA11 ZA08 ZA39 ZA89
ZB11 ZC75